

· 综述 ·

DOI: 10.12449/JCH260623

O-连接 β -N-乙酰葡萄糖胺糖基化修饰在代谢相关脂肪性肝病中的作用

刘素彤^{1,2}, 张丽慧^{1,2}, 赵 晴^{1,2}, 马唯琛¹, 朱万怡¹, 刘鸣昊^{1,2}, 赵文霞^{1,2}

1 河南中医药大学第一附属医院肝病区域诊疗中心, 郑州 450000

2 河南中医药大学中西医防治重大疾病河南省协同创新中心, 郑州 450046

通信作者: 刘素彤, qingteng1026@126.com (ORCID: 0000-0002-9124-1111)

摘要: 代谢相关脂肪性肝病(MAFLD)作为全球范围内发病率迅速增长的慢性肝病,其复杂的发病机制与O-连接 β -N-乙酰葡萄糖胺糖基化(O-GlcNAc)修饰密切相关。O-GlcNAc修饰作为一种动态可逆的蛋白质翻译后修饰,主要由O-GlcNAc转移酶和O-GlcNAc糖苷酶调控。O-GlcNAc修饰能驱动肝脂肪变性、加重胰岛素抵抗以及损害线粒体功能,加剧代谢紊乱,促进炎症反应,推动MAFLD向代谢相关脂肪性肝炎及肝纤维化发展。本文系统综述了O-GlcNAc修饰在MAFLD发生发展中的最新研究进展,旨在为深入理解MAFLD的病理机制及开发有效治疗策略提供理论支持和研究方向。

关键词: 代谢相关脂肪性肝病; O-连接 β -N-乙酰葡萄糖胺糖基化; 蛋白质加工, 转译后

基金项目: 国家自然科学基金青年项目(82205086); 河南省中医药科学研究专项(2022JDZX114); 第九届中国科协青年人才托举工程(2023QNRC001); 河南省中医学“双一流”创建科学研究专项(HSRP-DFCTCM-2023-5-13); 河南省博士后基金(HN2024080)

Role of O-linked β -N-acetylglucosamine modification in metabolic associated fatty liver disease

LIU Sutong^{1,2}, ZHANG Lihui^{1,2}, ZHAO Qing^{1,2}, MA Weichen¹, ZHU Wanyi¹, LIU Minghao^{1,2}, ZHAO Wenxia^{1,2}

1. Regional Diagnosis and Treatment Center for Hepatology, The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China; 2. Collaborative Innovation Center of Prevention and Treatment of Major Diseases by Chinese and Western Medicine in Henan Province, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China

Corresponding author: LIU Sutong, qingteng1026@126.com (ORCID: 0000-0002-9124-1111)

Abstract: Metabolic associated fatty liver disease (MAFLD) is a chronic liver disease with a rapidly increasing incidence rate worldwide, and its complex pathogenesis is closely associated with O-linked β -N-acetylglucosamine (O-GlcNAc) modification. As a dynamic and reversible post-translational modification of proteins, O-GlcNAc modification is mainly regulated by O-GlcNAc transferase and O-GlcNAcase. O-GlcNAc modification can drive hepatic steatosis, exacerbate insulin resistance, and impair mitochondrial function, thereby leading to the aggravation of metabolic disorders, promoting inflammation response, and driving the progression of MAFLD to metabolic associated steatohepatitis and hepatic fibrosis. This article systematically reviews the latest research advances in the role of O-GlcNAc modification in the development and progression of MAFLD, in order to provide theoretical support and research direction for a deeper understanding of the pathological mechanism of MAFLD and the development of effective therapeutic strategies.

Key words: Metabolic Associated Fatty Liver Disease; O-linked β -N-Acetylglucosamine; Protein Processing, Post-Translational

Research funding: National Natural Science Foundation of China (82205086); Specialized Standards for Henan Provincial Traditional Chinese Medicine Scientific Research Projects (2022JDZX114); Young Elite Scientists Sponsorship Program by CAST (2023QNRC001); Henan Province Traditional Chinese Medicine “Double First-Class” to Create a Scientific Research Project (HSRP-DFCTCM-2023-5-13); Henan Province Postdoctoral Fund (HN2024080)

代谢相关脂肪性肝病 (metabolic associated fatty liver disease, MAFLD) 发病机制复杂, 涉及脂质代谢紊乱、胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR)、氧化应激以及慢性炎症等多重因素的相互作用。近年来, 蛋白质的翻译后修饰在调控细胞代谢和信号传导中的作用日益受到关注, 尤其是 O-连接 β -N-乙酰葡萄糖胺糖基化 (O-linked β -N-acetylglucosamine, O-GlcNAc) 修饰作为一种动态、可逆的蛋白质修饰形式, 在 MAFLD 的发生发展中发挥重要的调控作用^[1]。O-GlcNAc 修饰通过在蛋白质的丝氨酸或苏氨酸残基上添加 N-乙酰葡萄糖胺 (N-acetylgluco-samine, GlcNAc), 实现对蛋白质稳定性、酶活性、转录活性及蛋白间相互作用的调节, 使其成为细胞内营养和应激状态的关键感应器^[1-2]。其底物尿苷二磷酸-N-乙酰葡萄糖胺 (uridine diphosphate N-acetylglucosamine, UDP-GlcNAc) 的生成依赖于己糖胺生物合成途径, 该途径整合了葡萄糖、谷氨酰胺、乙酰辅酶 A 及尿苷三磷酸等代谢物的输入, 使得 O-GlcNAc 修饰能够精准反映细胞的代谢状态^[2]。因此, 本文系统梳理 O-GlcNAc 修饰在 MAFLD 中的研究进展, 探讨其关键分子及信号通路的调控网络, 具有重要科学意义和临床价值。

1 O-GlcNAc 修饰的分子基础与调控机制

1.1 O-GlcNAc 转移酶与糖苷酶的结构与功能 O-GlcNAc 转移酶 (O-GlcNAc transferase, OGT) 和 O-GlcNAc 糖苷酶 (O-GlcNAcase, OGA) 是细胞内负责动态调控 O-GlcNAc 糖基化修饰的两种酶。OGT 负责催化 GlcNAc 基团通过 β -O-键连接到靶蛋白的丝氨酸或苏氨酸残基; 相反, OGA 负责将该修饰从蛋白质上移除。二者通过协同作用, 维持细胞内 O-GlcNAc 水平的动态平衡, 这一过程对细胞信号传导、转录调控、蛋白稳定性及能量代谢等多种生理功能至关重要^[3]。OGT 和 OGA 的活性失衡与多种疾病密切相关, 包括癌症、糖尿病、神经退行性疾病和心血管疾病等^[4]。

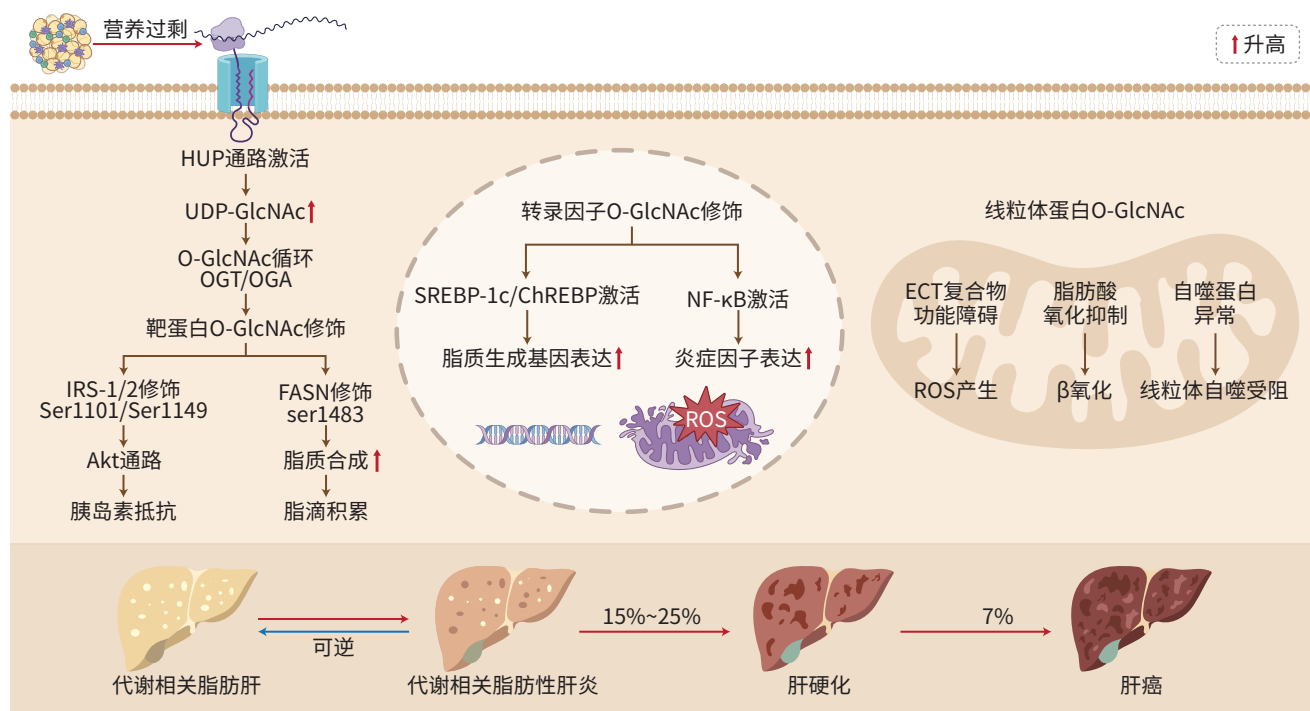
1.2 O-GlcNAc 修饰的底物谱与特异性 O-GlcNAc 修饰是一种广泛存在于细胞核、细胞质和线粒体蛋白上的动态可逆修饰形式。O-GlcNAc 修饰靶向的底物包括转录因子、蛋白激酶、磷酸酶、E3 泛素连接酶、组蛋白、代谢酶以及多种信号转导和结构蛋白等^[5-6]。随着高通量质谱技术和特异性富集工具的不断进步, 对 O-GlcNAc 修饰底物的鉴定变得更加系统全面。这些技术的发展极大提升了对不同组织和细胞类型中 O-GlcNAc 蛋白的研究效率。例如, 利用艰难梭菌的 O-连接 N-乙酰葡萄糖胺水

解酶突变体或特异性亲和材料, 可在不同组织或细胞类型中实现 O-GlcNAc 蛋白的高效富集和定量分析, 揭示了其底物谱在心脏、肝脏和脑等多种组织中具有明显的特异性^[7-8]。

O-GlcNAc 修饰的底物选择性主要受 OGT 和 OGA 的结构域特征、蛋白相互作用网络以及细胞代谢状态的共同调控。其中, 细胞代谢状态对 O-GlcNAc 修饰底物谱具有动态调控作用。O-GlcNAc 修饰高度依赖于底物供体 UDP-GlcNAc, 而 UDP-GlcNAc 的合成受葡萄糖、谷氨酰胺等营养物质的供应和细胞能量状态调节影响。当细胞能量充足或代谢压力增加时, O-GlcNAc 修饰水平显著升高, 修饰的底物种类和位点范围也随之扩大^[9-10]。例如, 在脂代谢紊乱或应激状态下, O-GlcNAc 修饰可动态调节关键代谢酶、转录因子等底物, 从而参与能量代谢重编程、氧化应激反应及疾病发生发展。这种对底物谱的动态扩展, 使 O-GlcNAc 修饰成为细胞适应环境变化和维持稳态的重要机制。

2 O-GlcNAc 修饰与 MAFLD 的 IR 和糖代谢的关联

2.1 胰岛素信号通路关键蛋白的 O-GlcNAc 修饰 O-GlcNAc 修饰是一种重要的蛋白质翻译后修饰, 在 MAFLD 相关的 IR 中发挥关键调节作用 (图 1)。研究证实, 胰岛素信号通路中的关键蛋白, 如胰岛素受体底物 1 和 2、蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 均是 O-GlcNAc 修饰的靶标。研究显示, 胰岛素受体底物 1 在 Ser1101 位点、胰岛素受体底物 2 在 Ser1149 位点的 O-GlcNAc 修饰水平升高时, 胰岛素信号通路的功能明显受损。具体而言, O-GlcNAc 修饰的增强抑制了这些蛋白的酪氨酸磷酸化, 进而削弱了胰岛素信号的下游传导, 最终导致葡萄糖摄取和利用受阻, 从而促进了 IR 的发生^[11]。进一步的实验研究利用 3T3-L1 脂肪细胞模型, 发现外源性葡萄糖刺激可显著提升细胞内蛋白 O-GlcNAc 修饰水平, 并诱导 IR 和内质网应激表型。通过 shRNA 干扰 OGT 基因, 减少 O-GlcNAc 修饰后, 细胞的 IR 现象得以逆转, 即使在外源性 O-GlcNAc 刺激条件下也能恢复胰岛素信号的敏感性^[12]。这提示 O-GlcNAc 修饰不仅直接参与胰岛素信号通路蛋白的功能调控, 还可能通过调节细胞应激反应, 进一步影响整体代谢稳态。此外, 研究者还发现, 当 OGT 被定向至质膜区域并激活时, 可显著下调 AKT 的特定位点磷酸化, 从而抑制胰岛素信号输出^[13]。这一发现为理解 O-GlcNAc 修饰对胰岛素信号通路空间特异性调控提供了有力证据。



注: HUP, 己糖胺生物合成途径; UDP-GlcNAc, 尿苷二磷酸-N-乙酰葡萄糖胺; O-GlcNAc, O-连接 β -N-乙酰葡萄糖胺糖基化; OGT, O-GlcNAc 转移酶; OGA, O-GlcNAc 糖苷酶; IRS-1/2, 胰岛素受体底物 1/2; Akt, 蛋白激酶 B; FASN, 脂肪酸合酶; SREBP-1c, 甾醇调节元件结合蛋白 1c; ChREBP, 碳水化合物应答元件结合蛋白; NF- κ B, 核因子 κ B; ECT, 电子传递链; ROS, 活性氧。

图1 O-GlcNAc修饰在MAFLD中的机制变化

Figure 1 The mechanism changes of O-GlcNAc glycosylation modification in metabolic associated fatty liver disease

2.2 O-GlcNAc 修饰与葡萄糖代谢障碍 GlcNAc 修饰在调控葡萄糖代谢过程中发挥关键作用。O-GlcNAc 修饰主要通过调节糖异生过程、糖酵解及相关酶的活性和表达,进而影响机体的葡萄糖稳态。研究表明,OGT 和 OGA 共同维持细胞内 O-GlcNAc 修饰水平的动态平衡。葡萄糖通过己糖胺生物合成通路为 O-GlcNAc 修饰提供底物 UDP-GlcNAc,使 O-GlcNAc 修饰系统成为细胞对营养状态高度敏感的传感器^[2]。此外,O-GlcNAc 修饰的 p53 肿瘤抑制蛋白能够结合并激活糖异生关键酶磷酸烯醇丙酮酸羧激酶的基因转录,增强肝糖输出,促进高血糖的发生^[14]。此外,O-GlcNAc 修饰还影响 Akt、腺苷一磷酸活化的蛋白质激酶 (adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK) 等信号通路的活性,间接调控糖酵解和葡萄糖摄取。例如,AMPK 的 O-GlcNAc 修饰可抑制其磷酸化水平,降低其活性,进而减弱 AMPK 对糖酵解的促进作用。这一机制已在 IR 和脂肪肝等代谢异常中得到证实^[15]。更进一步,O-GlcNAc 修饰不仅调控酶的活性,还可影响其稳定性和亚细胞定位,从而在多层次上精细调控葡萄糖代谢过程。

3 O-GlcNAc 修饰与肝脏脂质代谢紊乱

3.1 脂肪酸合酶 (fatty acid synthase, FASN) 及其

O-GlcNAc 修饰 FASN 直接参与脂肪酸的从头合成过程,其活性和表达水平对维持肝脂质稳态具有决定性作用。研究表明,FASN 的表达和功能受到 O-GlcNAc 修饰的显著影响^[16]。OGT 能与 FASN 直接相互作用,并通过 O-GlcNAc 修饰保护 FASN 免受赖氨酸 48 连接泛素链介导的降解。这一修饰提升了 FASN 蛋白的稳定性和表达水平,促进脂质合成,推动肝脂肪变性^[17]。在肝细胞和肝癌细胞模型中,FASN 与 OGT 存在共定位,且二者的相互作用随细胞周期动态变化。此外,FASN 的 O-GlcNAc 修饰不仅提高其蛋白含量,还增强其酶活性。研究发现,FASN 在 S1483 位点的 O-GlcNAc 修饰显著抑制了其泛素化降解,维持蛋白稳定性,进而促进肝细胞脂质积累。通过遗传或药理手段抑制 OGT 活性时,FASN 的表达和肝脏脂质合成相关基因显著下调,导致肝脏脂肪沉积减少,进一步证实了 O-GlcNAc 修饰在调控 FASN 及肝脏脂肪代谢中的关键作用。进一步的机制研究揭示,FASN 的 O-GlcNAc 修饰位点 (如 T980 等) 对其亚细胞定位、二聚体形成、蛋白稳定性及催化活性均至关重要。这些位点突变会导致 FASN 的表达和脂质合成能力下降,影响细胞的生存能力和增殖速率^[18]。值得注意的是,O-GlcNAc 修饰不仅通过直接作用于 FASN 影响脂质

合成,还与雷帕霉素靶蛋白信号通路存在相互作用,形成正反馈环路——FASN活性提升促进OGT表达及O-GlcNAc修饰水平,进一步激活雷帕霉素靶蛋白信号,从而增强脂质合成。这一机制提示O-GlcNAc修饰对FASN的调控作用在肝脏脂质代谢紊乱和肝脂肪变性发生发展中具有重要意义。在动物模型和临床样本中,FASN的表达水平与O-GlcNAc修饰程度呈正相关,MAFLD患者及小鼠模型肝脏中O-GlcNAc修饰和FASN表达均显著升高^[12]。通过OGT抑制剂或肝脏特异性OGT基因敲除,可有效降低肝脏脂质合成和脂肪沉积,表明靶向O-GlcNAc修饰有望成为MAFLD等代谢性肝病干预的新策略。

3.2 其他脂质代谢相关蛋白的O-GlcNAc修饰 研究显示,甾醇调节元件结合蛋白1c(sterol regulatory element-binding protein 1c, SREBP-1c)是调控脂肪生成基因表达的核心转录因子,其活性受营养状态以及多种信号通路调控。O-GlcNAc修饰能够调节SREBP-1c的稳定性和转录因子活性,进而影响脂肪酸和甘油三酯的合成过程。此外,乙酰辅酶A羧化酶(acetyl-CoA carboxylase, ACC)作为脂肪酸生物合成的限速酶,其活性不仅受磷酸化调控,也受到O-GlcNAc修饰的影响。高脂饮食或脂肪酸刺激可提高肝脏ACC的O-GlcNAc修饰水平,并降低ACC的磷酸化水平,导致脂肪酸合成增强和脂质积累加重^[19]。研究进一步表明,O-GlcNAc修饰与AMPK/ACC信号通路之间存在密切的相互作用。在高脂环境下,O-GlcNAc修饰增强,导致ACC磷酸化水平下降,脂肪酸合成活性增加。当应用O-GlcNAc修饰激动剂时,AMPK和ACC的磷酸化均被显著抑制。该结果提示,O-GlcNAc修饰通过负向调控AMPK/ACC通路,促进脂质合成。这种修饰还影响脂滴相关蛋白(如Perilipin 1)的功能,可调节脂滴的形成与分解,从而对肝脏及脂肪组织中脂质稳态产生重要影响^[20]。值得注意的是,ACC的O-GlcNAc修饰不仅影响其酶活性,还可能通过改变其蛋白稳定性和亚细胞定位,进一步调控脂质代谢的动态平衡。

4 O-GlcNAc修饰与肝脏炎症及免疫反应

4.1 炎症信号通路的O-GlcNAc调控 O-GlcNAc修饰能够动态调节多种炎症信号通路中的关键转录因子。例如,在克罗恩病模型中,核因子 κ B(nuclear factor κ B, NF- κ B)及其上游NF- κ B激酶 β 亚基均发生O-GlcNAc修饰,该修饰增强了NF- κ B的转录活性和炎症因子的表达;而抑制O-GlcNAc修饰能够显著减弱NF- κ B的激活及炎症反应^[21]。在内皮细胞中,O-GlcNAc水平

下降可激活细胞外信号调节激酶、p38丝裂原活化蛋白激酶和信号转导以及转录激活因子3等炎症信号分子,促进炎症因子的表达;而OGT过表达则能够抑制这些信号通路的活性,从而降低炎症水平^[22]。上述现象提示,O-GlcNAc修饰在炎症信号调控中具有双向调节的潜力,其作用可能依赖于细胞类型、微环境及疾病阶段。在MAFLD等代谢性疾病中,OGT通过调节肝细胞分泌因子三叶因子2(trefoil factor 2, TFF2)的表达,介导肝细胞与免疫细胞的信号传递,从而促进肝脏炎症和纤维化进展。

4.2 O-GlcNAc修饰与肝巨噬细胞功能 肝巨噬细胞作为肝脏免疫微环境的核心调节者,其极化状态直接影响肝脏炎症反应的强度和性质。在MAFLD及其进展过程中,肝巨噬细胞的M1型(促炎)与M2型(抗炎/修复)极化状态失衡,是炎症持续和肝组织损伤的重要机制。O-GlcNAc修饰能够调控关键信号分子的活性,进而影响巨噬细胞向M1型或M2型的极化倾向,参与调节肝脏的炎症微环境^[23]。在MAFLD早期,脂肪堆积可诱发肝细胞应激,导致O-GlcNAc修饰水平升高,且这一变化被认为与炎症反应的激活密切相关。此外,高水平的O-GlcNAc修饰能够与其他翻译后修饰(如磷酸化、泛素化、乙酰化和甲基化)相互作用,共同调控一系列与炎症相关的信号通路。例如,O-GlcNAc修饰可影响NF- κ B等炎症转录因子的活性,促进炎症因子基因表达,进而影响巨噬细胞的极化倾向,推动炎症微环境的形成,加重肝组织损伤。在这一过程中,O-GlcNAc修饰还可能与氧化应激、细胞凋亡等病理过程协同作用,通过增强炎症反应和细胞损伤,进一步促进肝脏炎症状态。

5 O-GlcNAc修饰与线粒体功能障碍

近年来,随着质谱技术的进步,研究者对线粒体蛋白O-GlcNAc修饰全谱特征的认识日益深入。蛋白质组学和质谱分析揭示,MAFLD肝脏线粒体内涉及的能量代谢、脂肪酸氧化、电子传递链、凋亡及线粒体DNA相关过程的多种关键蛋白,其O-GlcNAc修饰水平均显著升高^[24]。这种修饰的泛化不仅影响单一代谢酶的活性,还可能通过调控线粒体网络稳态、氧化还原平衡和信号转导,显著改变肝细胞的能量代谢状态^[25]。进一步研究表明,MAFLD小鼠模型及患者肝脏中,线粒体蛋白的O-GlcNAc修饰水平显著升高,可改变线粒体能量代谢的多个关键环节^[23]。例如,呼吸链复合物I~V的多个亚基被证实为OGT的底物,O-GlcNAc修饰可直接调控这些复合物的酶活性,进而影响三磷酸腺苷合成与电子传

递效率^[24]。此外,脂肪酸代谢相关蛋白、转运蛋白及调控线粒体DNA表达的蛋白也被发现存在显著的O-GlcNAc修饰,提示该修饰在调控线粒体代谢中扮演重要角色^[26]。

6 O-GlcNAc修饰与肝纤维化及肝癌进展

O-GlcNAc糖基化修饰对肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)的活化作用及其在肝纤维化进展中的作用日益受到关注。研究表明,在肝纤维化动物模型中,HSC的O-GlcNAc修饰水平显著升高,特别是丙氨酸-丝氨酸-半胱氨酸转运蛋白2(alanine-serine-cysteine transporter 2, ASCT2)等关键转运蛋白O-GlcNAc修饰增强。具体而言,ASCT2在第122位苏氨酸(Thr122)上的O-GlcNAc修饰不仅提高了其蛋白稳定性,还促进了其膜转运功能,从而增强了谷氨酸运输和HSC的代谢活性。这一修饰导致HSC活化表型的出现,包括平滑肌肌动蛋白 α 表达升高和胶原蛋白合成增加,最终推动肝纤维化发展^[27]。结合体内敲低ASCT2的实验结果发现,其O-GlcNAc修饰的减少能够显著抑制肝纤维化进展,提示该修饰在HSC活化及纤维化中具有关键作用。进一步的分子机制研究揭示,OGT在HSC中通过调节转录因子血清应答因子(serum response factor, SRF)的O-GlcNAc修饰水平,来负向调控HSC活化。具体而言,OGT介导的SRF O-GlcNAc修饰能够抑制SRF的转录活性,进而降低关键纤维化基因平滑肌肌动蛋白 α 的表达。相反,OGT表达下调或其介导的O-GlcNAc修饰减少,则会解除对SRF的抑制作用,促进HSC活化与胶原蛋白合成,加速肝纤维化^[28]。这些发现表明,OGT及其介导的O-GlcNAc修饰在维持HSC静止状态和抑制纤维化中具有保护作用。

除细胞内的直接调控外,肝细胞损伤后通过OGT-TFF2轴间接促进HSC活化。研究发现,OGT缺失的肝细胞中TFF2分泌显著上调,并通过激活血小板源性生长因子受体 β 信号通路,促进HSC的增殖与迁移,增强其活化状态。这一机制不仅揭示了肝细胞与HSC之间的信号交流新通路,也强调了OGT在调控肝纤维化微环境中的重要作用^[29]。因此,OGT及其调控的O-GlcNAc修饰不仅影响HSC本身的活化,还通过调节肝细胞分泌因子间接促进肝纤维化进程。此外,MAFLD相关研究显示,LIM结构域和肌动蛋白结合蛋白1(LIM domain and actin-binding protein, LIMA1)的O-GlcNAc修饰水平升高能够促进肝细胞脂质沉积,并通过细胞外囊泡递送

进一步激活HSC,从而推动炎症和肝纤维化进展^[30]。这一发现提示,O-GlcNAc修饰不仅在HSC中发挥作用,还可通过细胞间信号通路影响肝纤维化的整体进程。

研究还发现,OGT和OGA共同调控O-GlcNAc修饰的水平,异常的O-GlcNAc修饰与肝细胞分化障碍、肝纤维化及肝癌形成密切相关。通过单细胞RNA测序分析与肝细胞特异性OGT敲除小鼠模型研究发现,OGT缺失会破坏肝脏结构,特别是导致门静脉周围肝细胞功能异常,表现为糖原储存紊乱与糖异生能力受损。进一步实验结果显示,OGT缺失可促进化学诱导的肝癌发生,伴随炎症、纤维化和Yes关联蛋白信号通路的激活;而增强O-GlcNAc修饰则能够抑制肝癌的发展。临床样本分析同样发现,肝癌患者肝组织中O-GlcNAc修饰逐步丧失,提示O-GlcNAc修饰的减少与肝癌发生风险升高密切相关^[31]。这些发现揭示了O-GlcNAc修饰对肝细胞分化和肿瘤微环境稳态的调控作用,提示维持或增强O-GlcNAc修饰可能有助于预防MAFLD相关肝癌的发生。

7 O-GlcNAc可作为MAFLD潜在生物标志物与治疗靶点

7.1 O-GlcNAc相关蛋白作为生物标志物的研究
O-GlcNAc修饰作为一种动态可逆的蛋白质翻译后修饰,OGT和OGA的表达及活性异常与多种疾病状态密切相关,成为潜在的诊断标志物和治疗靶点。例如,有研究通过组织学和蛋白组学方法发现,MAFLD患者肝脏中OGT表达上调,导致蛋白质整体O-GlcNAc修饰水平升高,这一改变与肝脏脂质沉积、炎症及纤维化程度密切相关^[32]。此外,OGT介导的LIMA1蛋白O-GlcNAc修饰可促进肝细胞脂质沉积,影响MAFLD的进展。研究表明,OGT及其底物蛋白(如LIMA1)的O-GlcNAc修饰水平,有潜力作为MAFLD诊断及进展监测的非侵入性生物标志物。同时,另有研究发现,IP6K1缺失会导致小鼠肝组织O-GlcNAc修饰水平显著降低,并影响疾病进程。这些发现共同提示,O-GlcNAc修饰的失调在MAFLD/NASH的发病机制中扮演着关键调控角色^[33]。然而,血清中O-GlcNAc相关蛋白的含量较低且结构复杂,检测灵敏度和特异度不足限制了其临床应用。此外,O-GlcNAc修饰易动态变化,受饮食、代谢状态等多种因素影响,增加了数据解释的复杂性。为此,研究者尝试结合外泌体(如血清小型外泌体)进行O-GlcNAc修饰蛋白的检测。例如,研究发现MAFLD患者肝脏中LIMA1蛋白的O-GlcNAc修饰水平与其血清中的LIMA1蛋白水

平具有显著相关性,这提示血清LIMA1有望作为反映肝脏O-GlcNAc修饰状态的潜在生物标志物^[32]。

7.2 基于O-GlcNAc修饰的MAFLD药物开发 目前,针对OGT和OGA的酶活性调节剂的研发主要集中在小分子抑制剂和激活剂的开发及其在疾病模型中的应用。现有的小分子调节剂大多旨在抑制OGT或OGA的催化活性,以调节细胞内O-GlcNAc修饰水平,从而干预疾病进程。例如,OGA抑制剂Thiamet-G已在脑缺血脑卒中的临床前模型中验证,可通过增加蛋白O-GlcNAc水平,减少病理蛋白的异常聚集和促进其清除的潜力^[34]。这类抑制剂通过稳定蛋白质结构、减缓病理性磷酸化等机制发挥保护作用,提示在MAFLD中提高O-GlcNAc修饰水平也可能有助于减轻肝细胞损伤和炎症反应。

在MAFLD动物模型研究中,利用OGT或OGA的活性调节剂已显示出一定的疗效。例如,增加O-GlcNAc修饰水平可改善肝细胞对损伤的抵抗能力,促进肝脏再生和功能恢复^[35]。而抑制OGT则可能导致肝细胞功能障碍和肝脏病理改变,提示OGT酶活性的适当调控对维持肝脏稳态至关重要。此外,研究表明,氨基葡萄糖可以通过增强O-GlcNAc信号传导减轻大鼠急性肾损伤后的氧化应激和细胞凋亡,实现保护肾脏的作用^[36]。达格列净可通过改善O-GlcNAc修饰水平缓解肾小管缺氧^[37]。黄芪多糖则通过促进OGT介导的O-GlcNAc修饰稳定PTEN诱导假定激酶1,从而促进体外D-半乳糖处理的C2C12成肌细胞的线粒体自噬^[38]。上述OGT和OGA酶活性调节剂的研究现状表明,通过精准调控O-GlcNAc水平,有望为MAFLD的诊断和治疗提供新手段。

8 小结与展望

尽管当前关于O-GlcNAc修饰在MAFLD中的研究尚处于起步阶段,但已有证据表明其在肝脏病理生理过程中具有重要作用。O-GlcNAc修饰通过调控细胞内多种信号通路,参与脂肪代谢、炎症反应及细胞凋亡等关键生物过程,与MAFLD的发生和发展密切相关。

首先,O-GlcNAc修饰能够通过调节转录因子的活性影响基因表达。例如,O-GlcNAc修饰可以改变肝脏特异性转录因子的活性,从而影响脂质合成和氧化过程,这可能是MAFLD发展的重要机制之一。此外,O-GlcNAc修饰还与胰岛素信号通路密切相关,其异常水平可能加剧IR,进一步促进MAFLD进展。其次,以O-GlcNAc修饰为靶点的治疗策略逐渐受到重视。通过调节OGT和OGA活性,恢复O-GlcNAc修饰的动态平衡,有望改善

MAFLD的病理状态。虽然目前尚无针对O-GlcNAc修饰的临床治疗方案,但临床前研究已显示其作为治疗靶点的潜力。最后,加强对O-GlcNAc修饰在MAFLD中的研究,不仅有助于揭示其潜在的分子机制,还能为新型治疗方法的开发提供理论依据。未来的研究应着重于深入探索O-GlcNAc修饰与其他代谢通路之间的相互作用,特别是在不同实验模型和临床样本中的应用。此外,结合先进的生物信息学和系统生物学技术,可能会为O-GlcNAc修饰在MAFLD中的作用机制提供新的视角和理解。

综上所述,O-GlcNAc修饰在MAFLD的发生发展中扮演着复杂的调控角色,深入理解其功能机制将为该领域研究带来更多的启示,有助于探索潜在的治疗策略。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 刘素彤负责撰写论文及图片整理;张丽慧、赵晴等负责修改论文;马唯琛、朱万怡等负责文献检索及整理;赵文霞、刘鸣昊等负责拟定写作思路及最后定稿。

参考文献:

- [1] XIE ZY, XIE T, LIU JY, et al. Emerging role of protein O-GlcNAcylation in liver metabolism: Implications for diabetes and NAFLD[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(3): 2142. DOI: 10.3390/ijms24032142.
- [2] HU YJ, ZHANG X, LV HM, et al. Protein O-GlcNAcylation: The sweet hub in liver metabolic flexibility from a (patho)physiological perspective[J]. *Liver Int*, 2024, 44(2): 293-315. DOI: 10.1111/liv.15812.
- [3] LU QS, ZHANG XZ, LIANG TB, et al. O-GlcNAcylation: An important post-translational modification and a potential therapeutic target for cancer therapy[J]. *Mol Med*, 2022, 28(1): 115. DOI: 10.1186/s10020-022-00544-y.
- [4] HONG ZZ, LOWE J, JIANG JY. Dissecting the mechanisms underlying substrate recognition and functional regulation of O-GlcNAc cycling enzymes[J]. *ACS Chem Biol*, 2025, 20(11): 2534-2546. DOI: 10.1021/acscchembio.5c00633.
- [5] MA JF, HOU CY, WU C. Demystifying the O-GlcNAc code: A systems view[J]. *Chem Rev*, 2022, 122(20): 15822-15864. DOI: 10.1021/acs.chemrev.1c01006.
- [6] ZAHRA F, ZACHARA NE. OGT's inner circle: Protein interactions and functional impact[J]. *Adv Biol Regul*, 2025: 101120. DOI: 10.1016/j.jbior.2025.101120.
- [7] LEI Q, YU HB, CHEN F, et al. Tissue-specific profiling of O-GlcNAcylated proteins in *Drosophila* using TurboID-CpOGA(M) [J]. *Bio Protoc*, 2025, 15(5): e5234. DOI: 10.21769/BioProtoc.5234.
- [8] ZHU WZ, PALAZZO T, ZHOU MW, et al. First comprehensive identification of cardiac proteins with putative increased O-GlcNAc levels during pressure overload hypertrophy[J]. *PLoS One*, 2022, 17(10): e0276285. DOI: 10.1371/journal.pone.0276285.
- [9] MORALES MM, PRATT MR. The post-translational modification O-GlcNAc is a sensor and regulator of metabolism[J]. *Open Biol*, 2024, 14(10): 240209. DOI: 10.1098/rsob.240209.
- [10] SORIA LR, MAKRISS G, D'ALESSIO AM, et al. O-GlcNAcylation enhances CPS1 catalytic efficiency for ammonia and promotes ure-

- agenesis[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 5212. DOI: 10.1038/s41467-022-32904-x.
- [11] KALEEM A, JAVED S, REHMAN N, et al. Phosphorylated and O-GlcNAc modified IRS-1 (Ser1101) and-2 (Ser1149) contribute to human diabetes type II[J]. *Protein Pept Lett*, 2021, 28(3): 333-339. DOI: 10.2174/0929866527666200813210407.
- [12] SERMIKI BP, AYDOĞDU G, YILMAZ E. Role of the O-GlcNAc modification on insulin resistance and endoplasmic reticulum stress in 3T3-L1 cells[J]. *Mol Biol Rep*, 2020, 47(8): 5927-5942. DOI: 10.1007/s11033-020-05665-3.
- [13] ONG Q, LIM LTR, GOH C, et al. Spatiotemporal control of subcellular O-GlcNAc signaling using Opto-OGT[J]. *Nat Chem Biol*, 2025, 21(2): 300-308. DOI: 10.1038/s41589-024-01770-7.
- [14] GONZALEZ-RELLAN MJ, FONDEVILA MF, FERNANDEZ U, et al. O-GlcNAcylated p53 in the liver modulates hepatic glucose production[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 5068. DOI: 10.1038/s41467-021-25390-0.
- [15] ZHOU YC, XU MX, YU PJ, et al. Empagliflozin downregulates AMP-activated protein kinase α O-GlcNAcylation to ameliorate hepatic steatosis[J]. *FASEB J*, 2025, 39(20): e71151. DOI: 10.1096/fj.202500538RR.
- [16] RAAB S, GADAULT A, VERY N, et al. Dual regulation of fatty acid synthase (FASN) expression by O-GlcNAc transferase (OGT) and mTOR pathway in proliferating liver cancer cells[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2021, 78(13): 5397-5413. DOI: 10.1007/s00018-021-03857-z.
- [17] LI XS, ZHANG ZY, ZHANG M, et al. Mechanism of O-GlcNAcylation regulating liver lipid synthesis in mice through FASN[J]. *FASEB J*, 2025, 39(4): e70359. DOI: 10.1096/fj.202402451RR.
- [18] VANAUBERG D, SCHULZ C, RAAB S, et al. O-GlcNAcylation of fatty acid synthase is required for its proper subcellular localization, expression level, and activity[J]. *J Biol Chem*, 2025, 301(8): 110497. DOI: 10.1016/j.jbc.2025.110497.
- [19] PANG YN, XU X, XIANG XJ, et al. High fat activates O-GlcNAcylation and affects AMPK/ACC pathway to regulate lipid metabolism[J]. *Nutrients*, 2021, 13(6): 1740. DOI: 10.3390/nu13061740.
- [20] YANG YF, FU MN, LI MD, et al. O-GlcNAc transferase inhibits visceral fat lipolysis and promotes diet-induced obesity[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 181. DOI: 10.1038/s41467-019-13914-8.
- [21] SUN QH, WANG YS, LIU GL, et al. Enhanced O-linked GlcNAcylation in Crohn's disease promotes intestinal inflammation[J]. *EBio-Medicine*, 2020, 53: 102693. DOI: 10.1016/j.ebiom.2020.102693.
- [22] CHEN HH, SHI YH, YING JY, et al. O-linked N-acetylglucosamine modification induced by lipopolysaccharide is involved in inflammatory signaling pathway in endothelial cells[J]. *Chin Crit Care Med*, 2023, 35(2): 164-169. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20220314-00242.
- 陈赫赫, 石燕华, 应佳云, 等. 脂多糖诱导内皮细胞O-GlcNAc修饰参与炎症信号通路[J]. *中华危重病急救医学*, 2023, 35(2): 164-169. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20220314-00242.
- [23] MAO Z, MU JP, GAO ZX, et al. Biological functions and potential therapeutic significance of O-GlcNAcylation in hepatic cellular stress and liver diseases[J]. *Cells*, 2024, 13(10): 805. DOI: 10.3390/cells13100805.
- [24] JÓŹWIAK P, CIESIELSKI P, ZAKRZEWSKI PK, et al. Mitochondrial O-GlcNAc transferase interacts with and modifies many proteins and its up-regulation affects mitochondrial function and cellular energy homeostasis[J]. *Cancers*, 2021, 13(12): 2956. DOI: 10.3390/cancers13122956.
- [25] XUE Q, YAN R, JI ST, et al. Regulation of mitochondrial network homeostasis by O-GlcNAcylation[J]. *Mitochondrion*, 2022, 65: 45-55. DOI: 10.1016/j.mito.2022.04.007.
- [26] ALGHUSEN IM, CARMAN MS, WILKINS HM, et al. O-GlcNAc impacts mitophagy via the PINK1-dependent pathway[J]. *Front Ag-ing Neurosci*, 2024, 16: 1387931. DOI: 10.3389/fnagi.2024.1387931.
- [27] WANG FX, CHEN L, ZHANG BY, et al. O-GlcNAcylation coordinates glutaminolysis by regulating the stability and membrane trafficking of ASCT2 in hepatic stellate cells[J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2022, 10(6): 1107-1116. DOI: 10.14218/JCTH.2021.00413.
- [28] LI R, ONG Q, WONG CC, et al. O-GlcNAcylation inhibits hepatic stellate cell activation[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2021, 36(12): 3477-3486. DOI: 10.1111/jgh.15690.
- [29] ZHANG BC, LAPENTA K, WANG Q, et al. Trefoil factor 2 secreted from damaged hepatocytes activates hepatic stellate cells to induce fibrogenesis[J]. *J Biol Chem*, 2021, 297(1): 100887. DOI: 10.1016/j.jbc.2021.100887.
- [30] YANG F, CHEN Y, ZHENG G, et al. LIMA1 O-GlcNAcylation promotes hepatic lipid deposition through inducing β -catenin-regulated FASN expression in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2025, 12(15): e2415941. DOI: 10.1002/advs.202415941.
- [31] ROBERTS DR, KOTULKAR M, PAINE-CABRERA D, et al. The essential role of O-GlcNAcylation in hepatic differentiation[J]. *Hepatol Commun*, 2023, 7(11): e0283. DOI: 10.1097/HCG.0000000000000283.
- [32] LI S, YANG F, CHENG F, et al. Lipotoxic hepatocyte derived LIMA1 enriched small extracellular vesicles promote hepatic stellate cells activation via inhibiting mitophagy[J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2024, 29(1): 82. DOI: 10.1186/s11658-024-00596-4.
- [33] MUKHERJEE S, CHAKRABORTY M, ULMASOV B, et al. Pleiotropic actions of IP6K1 mediate hepatic metabolic dysfunction to promote nonalcoholic fatty liver disease and steatohepatitis[J]. *Mol Metab*, 2021, 54: 101364. DOI: 10.1016/j.molmet.2021.101364.
- [34] LI S, NI P, SHAO H, et al. Dual-targeted liposomes delivering ginsenoside CK attenuate cerebral ischemia-reperfusion injury by suppressing PANoptosis via O-GlcNAcylation of RIPK1/RIPK3[J]. *J Ginseng Res*, 2026. DOI: 10.1016/j.jgr.2026.100978. [Epub ahead of print]
- [35] ROBERTS DR, MCGREAL SR, UMBROUGH DS, et al. Regulation of liver regeneration by hepatocyte O-GlcNAcylation in mice[J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2022, 13(5): 1510-1529. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2022.01.014.
- [36] HU JC, CHEN RY, JIA P, et al. Augmented O-GlcNAc signaling via glucosamine attenuates oxidative stress and apoptosis following contrast-induced acute kidney injury in rats[J]. *Free Radic Biol Med*, 2017, 103: 121-132. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.12.032.
- [37] HODREA J, BALOGH DB, HOSSZU A, et al. Reduced O-GlcNAcylation and tubular hypoxia contribute to the antifibrotic effect of SGLT2 inhibitor dapagliflozin in the diabetic kidney[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2020, 318(4): F1017-F1029. DOI: 10.1152/ajprenal.00021.2020.
- [38] CHEN DQ, QIU ZJ, WU YX, et al. Astragalus polysaccharide enhances OGT-mediated O-GlcNAcylation to stabilize PINK1 to induce mitophagy in D-galactose treated C2C12 myoblasts[J]. *Int Immunopharmacol*, 2025, 166: 115617. DOI: 10.1016/j.intimp.2025.115617.

收稿日期: 2025-10-27; 录用日期: 2025-12-15

本文编辑: 刘晓红

引证本文: LIU ST, ZHANG LH, ZHAO Q, et al. Role of O-linked β -N-acetylglucosamine modification in metabolic associated fatty liver disease[J]. *J Clin Hepatol*, 2026, 42(6): 1391-1397.

刘素彤, 张丽慧, 赵晴, 等. O-连接 β -N-乙酰葡萄糖胺糖基化修饰在代谢相关脂肪性肝病中的作用[J]. *临床肝胆病杂志*, 2026, 42(6): 1391-1397.